

Abstract of **DE4324014**

A process for the production of a lyophilisate of pantoprazole sodium sesquihydrate is characterised in that aqueous solutions of pantoprazole sodium sesquihydrate are lyophilised in the presence of sucrose as aid at a temperature of -25 DEG C to -30 DEG C. The lyophilisate is distinguished by being easy to reconstitute and having satisfactory storability.

18 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
10 DE 43 24 014 A 1

51 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
A 61 K 31/44  
A 61 K 9/08

21 Aktenzeichen: P 43 24 014.3  
22 Anmeldetag: 17. 7. 93  
43 Offenlegungstag: 19. 1. 95

DE 43 24 014 A 1

71 Anmelder:  
Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH,  
78467 Konstanz, DE

72 Erfinder:  
Erfinder wird später genannt werden

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Verfahren zur Herstellung einer in Wasser rekonstituierbaren Zubereitung

57 Es wird ein Verfahren zur Herstellung eines Lyophilisats von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat angegeben, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man wäßrige Lösungen von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat in Gegenwart von Saccharose als Hilfsstoff bei einer Temperatur von -25°C bis -30°C lyophilisiert. Das Lyophilisat zeichnet sich durch eine leichte Rekonstituierbarkeit und eine gute Lagerfähigkeit aus.

DE 43 24 014 A 1

## Beschreibung

## Technisches Gebiet

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung einer in physiologisch verträglichen Flüssigkeiten rekonstituierbaren festen Zubereitung für den Wirkstoff Pantoprazol.

## Stand der Technik

Aus EP-B-0166287 ist der Wirkstoff 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethyl-2-pyridyl)methylsulfonyl]-1H-benzimidazol bekannt. Dieser Wirkstoff, der unter dem International Nonproprietary Name (INN) Pantoprazol bekannt ist, eignet sich insbesondere bei parenteraler Verabreichung in hervorragender Weise zur Behandlung akuter blutender Magen-Ulzera. Zur intravenösen Verabreichung wird vorteilhaft das Sesquihydrat des Natriumsalzes von Pantoprazol eingesetzt. Dieses ist jedoch in wäßrigen Lösungen für eine Lagerhaltung auch bei Kühlung nicht stabil genug. Auch die Einarbeitung des Wirkstoffes in nichtphysiologische Lösungsmittel, wie z. B. Polyethylenglykol führt nicht zu Lösungen, die bei Raumtemperatur gelagert werden können. Diese Lösungen müssen bei 4°C bis 8°C gelagert werden. Weiterhin nachteilig ist hierbei die bei diesen Temperaturen hohe Viskosität, die ein dosiergenaues Entnehmen und Verdünnen mit Wasser für Injektionszwecke sehr erschwert.

Es besteht daher ein Bedarf an einer für parenterale Zwecke geeigneten festen Formulierung für Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat, die eine ausreichende Lagerstabilität bei Raumtemperatur über mindestens 18 Monate besitzt und einfach auf die zu verabreichende Dosis in flüssiger Form rekonstituierbar ist.

Zahlreiche Versuche, den Wirkstoff mit und ohne Hilfsstoffe zu lyophilisieren, führten nicht zu brauchbaren Lyophilisaten. Aus den Erfahrungen bei der Herstellung von Pantoprazol-Tabletten war zu erwarten, daß der für Lyophilisierungen gebräuchliche Hilfsstoff Mannit geeignet sein könnte. Jedoch führte das Lyophilisieren des Wirkstoffs in Gegenwart von Mannit als Hilfsstoff nicht zu einer befriedigenden physikalischen Stabilität.

## Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß es möglich ist, unter bestimmten Bedingungen Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat mit Saccharose als Hilfsstoff zu einem Produkt mit den gewünschten Eigenschaften zu lyophilisieren. Dies ist deshalb als überaus überraschend anzusehen, weil sich Saccharose bei der Entwicklung von Pantoprazol-Tabletten als inkompatibel mit dem Wirkstoff erwiesen hatte. Es wurde gefunden, daß diese Inkompatibilität durch eine schnelle und effiziente Trocknung bei einer Produkttemperatur von -25°C bis -30°C, vorzugsweise bei -27°C, während des Lyophilisationsprozesses überwunden werden kann.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung eines Lyophilisats von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat in Gegenwart von Saccharose als Hilfsstoff bei einer Produkttemperatur von -25°C bis -30°C, vorzugsweise bei einer Temperatur von -27°C, lyophilisiert.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Saccharose als Hilfsstoff enthaltendes Lyophilisat von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen.

## Herstellungsbeispiel

Zur Herstellung von 700 Einzeldosen wird eine Lösung von 31,57 g Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat und 25,31 g Saccharose in 1208,72 g Wasser für Injektionszwecke hergestellt. 700 Vials werden mit je 1,8 ml dieser Lösung befüllt.

Die Lyophilisierung wird wie folgt durchgeführt:

Der Kondensator wird auf -70°C vorgekühlt. Die Stellfläche wird mit den Vials mit aufgesetztem Stopfen beladen und auf -32°C gekühlt. Nach Abkühlen des Vialinhalts auf -27°C wird ein Vakuum von weniger als 0,58 mbar angelegt. In einer ersten Trocknungsphase wird unter Nachregelung der Temperatur der Stellfläche der Vialinhalt für acht Stunden auf -27°C gehalten. In einer zweiten Trocknungsphase wird das Vakuum auf einen möglichst kleinen Wert gebracht und danach die Temperatur um 5°C pro Stunde erhöht bis 35°C erreicht sind. Bei dieser Temperatur wird das Lyophilisat zwei Stunden lang getempert. Nach Fluten der Lyophilisationskammer mit Stickstoff werden die Vials mit Stopfen verschlossen und nach Entnahme aus der Lyophilisationskammer verbördelt.

Pro Vial sind 45,1 mg Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat enthalten. Zur Verabreichung werden die Vialinhalte mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung rekonstituiert und als klare Lösung injiziert.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Lyophilisats von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat, dadurch gekennzeichnet, daß man wäßrige Lösungen von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat in Gegenwart von Saccharose als Hilfsstoff bei einer Produkttemperatur von -25°C bis -30°C lyophilisiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man bei einer Temperatur von -27°C lyophilisiert.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man über 6 bis 8 Stunden lyophilisiert.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem zweiten Trocknungsschritt die Temperatur des Lyophilisats um 4°C bis 6°C pro Stunde erhöht, bis eine Temperatur von 30°C bis 40°C erreicht ist.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man anschließend das Lyophilisat bei einer Temperatur von 30°C bis 40°C ein bis drei Stunden tempert.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man bei einer Temperatur von 35°C zwei Stunden tempert.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lyophilisation in Vials, enthaltend 40 bis 50 mg Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat und 30 bis 40 mg Saccharose gelöst in 1,5 bis 2 ml Wasser, durchführt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß in den Vials 45,1 mg Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat und 36,16 mg Saccharose in

1,8 ml Wasser enthalten sind.

9. Lyophilisate von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat erhältlich nach den Verfahren der Ansprüche 1 bis 8.

10. Lyophilisate von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat enthaltend pro 45,1 mg Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat 30 bis 40 mg Saccharose.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -